Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. J. Gerlach

GRUNDLAGEN DER OPERATIVEN ANWENDUNG TIEFER TEMPERATUREN IN DER KLINISCHEN MEDIZIN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dieter Meinhardt
aus
Weidenau/Sieg

Würzburg 1966

1967

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. J. Gerlach

GRUNDLAGEN DER OPERATIVEN ANWENDUNG TIEFER TEMPERATUREN IN DER KLINISCHEN MEDIZIN

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dieter Meinhardt
aus
Weidenau/Sieg

Würzburg 1966

Referent: Professor Dr. med. J. Gerlach

Tag der Promotion: 10. 2. 67

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544724_0013

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 140, 230—247 (1966)

Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin*

I. Mitteilung

Abkühlung und Eisbildung durch Kältesonden in wäßrigen Lösungen

J. Gerlach, D. Meinhardt, G. Peschel, H. Spuler und K. Stucke

Neurochirurgische Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. J. Gerlach) und Chirurgische Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth)

Eingegangen am 29. November 1965

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Die Anwendung tiefer Temperaturen in den operativen Fächern der klinischen Medizin ist durch die Fortschritte der Kältetechnik wesentlich erleichtert worden. Es liegt auch schon eine Reihe von Mitteilungen darüber vor, jedoch fehlen immer noch weitgehend die Kenntnisse über die Grundlagen.

Bei allen chirurgischen Kälteanwendungen sucht man die Kälteeffekte vorherzubestimmen und zu beurteilen, und zwar insbesondere

1. Die Größe und Form eines Kälteherdes.

2. Die morphologische und funktionelle Reversibilität oder Irreversibilität des Kälteschadens und die Frage des Zeitpunkts, zu dem dieser Schaden entsteht, vor allem auch der Gewebsschäden beim Wiederauftauen.

3. Spezielle Kältewirkungen, z. B. den „Klebeeffekt", die Haftung der festgefrorenen Gewebsbestandteile am Kälteträger oder den Kältestop des Blutkreislaufs.

Man bemühte sich, die morphologischen und pathophysiologischen Folgen der Einwirkung tiefer Temperaturen auf lebende Gewebe in allen Einzelheiten kennenzulernen, und es entstand so das Gebiet der Cryobiologie. Es umfaßt nicht nur die Kälteanwendungen in der Medizin, sondern auch ihre gesamten physikalisch-chemischen und biologischen Grundlagen. Die gezielte Anwendung und die Steuerung der Kälteeffekte setzen eine Kenntnis dieser Grundlagen voraus. Zu ihrer Klärung soll eine Versuchsreihe beitragen, deren erste Ergebnisse hier mitgeteilt werden.

Theoretische Vorbemerkungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die von Cooper entwickelte Kältesonde benutzt. Der Kälteträger wird hierbei über eine elektronische Regelvorrichtung mit flüssigem Stickstoff einer Temperatur von —196°C gespeist und erlaubt eine Vereisung von Flüssigkeiten oder Geweben, in die die Sonde eingeführt wird, bis zu einer Temperatur von —120°C. Da die Sonde nur an ihrer Spitze eine große Wärmeleitfähigkeit nach außen besitzt, im übrigen aber gut wärmeisoliert ist, wird der Vereisungsbereich innerhalb des Gewebes etwa Kugelform annehmen. Bringt man eine solche Sonde, deren Spitze eine große Wärmeleitfähigkeit nach außen haben möge, in eine Flüssigkeit, die sich in einem von außen temperierbaren Metallgefäß befindet, so wird sich die Flüssigkeit an der Sondenspitze als eine kristalline Masse, mehr oder weniger kugelförmig, abscheiden. Dies wird je nach der Form der Sondenspitze und ihrer Wärmeleitung zum übrigen Teil der Sonde hin geschehen, sobald der äußere Mantel der Sondenspitze eine Temperatur besitzt, die unterhalb der Schmelztemperatur der Flüssigkeit liegt und wenn mögliche Unterkühlungen der Flüssigkeit ausgeschlossen werden. Es ist noch nicht bekannt, in welcher Weise der Durchmesser einer solchen Vereisungskugel im Gewebe von der Temperatur an der Sondenspitze, von der Gewebsart und von der Zeit abhängt, in der eine Vereisung durchgeführt wird. Da ein Gewebe in seinem physikalischen Aufbau, vor allem hinsichtlich der Wärmeleitung, ein sehr kompliziertes Medium ist, wurden die Vorversuche zur Bildung der Vereisungskugel an der Sondenspitze zunächst mit destilliertem Wasser und einigen physiologischen Flüssigkeiten sowie in konzentrierter Kochsalzlösung durchgeführt, um eine möglichst einfache Abhängigkeit der Kugelgröße von den jeweils vorgegebenen Untersuchungsbedingungen (Temperatur, Art der Lösung) zu erhalten. Wegen der komplexen Verhältnisse wurde auf eine quantitative, physikalisch genaue Darstellung verzichtet, da sie für die biologische Kälteanwendung nicht erforderlich ist. Aus dem gleichen Grunde wurden auch die Ergebnisse der physikalisch-technischen Untersuchungen zur Eisbildung nicht berücksichtigt.

Die Eisbildung geschieht im einzelnen so, daß die Sondenspitze, die außen eine Temperatur T_1 haben möge, die sie umgebende Flüssigkeit der Temperatur T_3 ($T_3 > T_1$) abkühlt, bis der Kristallisationsprozeß der Flüssigkeit an der Sondenspitze einsetzt. Es wird sich hier eine etwa kugelförmige Eismasse abscheiden, die „Vereisungskugel" genannt wurde. Diese Bezeichnungsweise darf hier verwendet werden, da im folgenden alle Untersuchungen nur an wäßrigen Medien durchgeführt werden.

Die Vereisungskugel wird wachsen und einer Gleichgewichtsgröße zustreben, die durch das Temperaturgefälle zwischen der Sondenspitze und

der Innenwandung des Temperiergefäßes bedingt ist. An der Oberfläche der Vereisungskugel wird sich die Schmelztemperatur T_2 der Flüssigkeit (bzw. der Lösung) einstellen.

Zunächst soll eine Beziehung angegeben werden, mit deren Hilfe es möglich ist, Aussagen über die Größe der Vereisungskugel in physiologischen Lösungen (Blut, Proteinlösung, Glucoselösung usw.) zu machen und diese mit den Eiskugeln von reinem Wasser zu vergleichen. Dabei

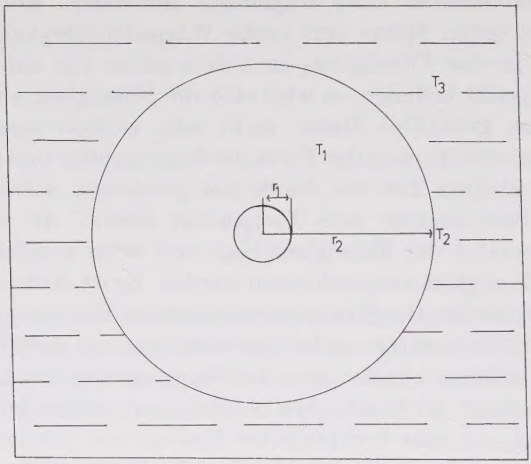

Abb. 1. Vereisungskugel mit konzentrischer kugelförmiger Kältequelle in Flüssigkeit

soll in beiden Fällen eine gleiche Vereisungszeit vorausgesetzt werden, die nicht unbedingt der Zeit entsprechen muß, nach der sich die Gleichgewichtsgröße der Vereisungskugel eingestellt hat.

Zur Vereinfachung der folgenden Gleichungen denke man sich die Kältequelle innerhalb der Vereisungskugel mit dem Radius r_2 als eine in dieser befindliche, konzentrische Kugel vom Radius r_1. Diese Annahme ist zulässig, da es bei den weiteren Ausführungen zunächst auf eine qualitative Behandlung der Gefriervorgänge an der Spitze der Kältesonde ankommt. Man erhält dann das Schema der Abb. 1.

Für den Wärmestrom W, der eine Vereisungskugel in Richtung der Oberflächennormalen der konzentrisch einbeschriebenen Kugel durchsetzt, gilt nach der üblichen Gleichung für die Wärmeleitfähigkeit einer Flüssigkeit zwischen zwei konzentrisch gelegenen Kugeloberflächen, die die Wärme praktisch unendlich gut leiten (Riedel, 1949, 1951):

$$W = \frac{4\pi r_1 \cdot r_2}{r_2 - r_1} \lambda \Delta T. \tag{1}$$

Hier ist λ die spezifische Wärmeleitfähigkeit der auskristallisierten Flüssigkeit, $T = T_2 - T_1$ die Temperaturdifferenz (in absoluten Graden) zwischen der Oberfläche der Vereisungskugel und der Oberfläche der konzentrisch einbeschriebenen Kugel (Oberfläche der Sondenspitze); r_1 und r_2 haben die oben angegebene Bedeutung. Löst man Gl. (1) nach der Differenz $r_2 - r_1$ auf, so erhält man:

$$r_2 - r_1 = \frac{4\,\pi r_1 \cdot r_2}{W}\,\lambda \Delta T. \tag{2}$$

Bringt man noch r_1, eine apparative Konstante der Kältesonde, auf die rechte Seite der Gleichung und multipliziert auf beiden Seiten mit 2, so erhält man den Durchmesser D der Vereisungskugel:

$$D = \frac{8\,\pi r_1 \cdot r_2}{W}\,\lambda \Delta T + 2r_1. \tag{2a}$$

Dabei sei vorausgesetzt, daß D der Gleichgewichtsdurchmesser der Vereisungskugel nach den obigen Darlegungen ist. Vereist man nur kurzzeitig (z. B., wie später gezeigt wird; kürzer als 3 min), so wird D nicht seinen Gleichgewichtswert erreichen.

Nun sind aber die Bedingungen, unter denen Gl. (2a) abgeleitet wurde, bei der Anordnung der Kältesonde im flüssigkeitsgefüllten Temperiergefäß nicht erfüllt, da die an die Oberfläche der Vereisungskugel angrenzende Flüssigkeitsschicht in bezug auf die Wärme nicht unendlich gut leitend ist. Es ist sogar das Gegenteil der Fall, z. B. hat Wasser bei 0°C eine spezifische Wärmeleitfähigkeit von 0,00135 cal/cm °C sec. Eis bei 0°C eine von ca. 0,005 cal/cm °C sec. Erst von der metallischen Innenwandung des Temperiergefäßes kann man annehmen, daß sie sehr gut wärmeleitend ist. Man könnte für die Flüssigkeitsschicht zwischen Vereisungskugel und der Innenwand des Temperiergefäßes zusätzlich die Wärmeleitungsgleichung aufstellen, die aber wegen der (später noch genauer beschriebenen Form des zylindrischen Temperiergefäßes) sehr kompliziert ausfallen würde, da nur qualitative Aussagen getroffen werden. Speziell für ein wäßriges System ist die Wärmeleitfähigkeit der Vereisungskugel etwa vier- bis fünfmal größer als in Wasser; innerhalb der Kugel steigt die Wärmeleitfähigkeit noch mit abnehmender Temperatur. Das heißt im vorliegenden Fall, daß der Wärmestrom von der Innenwandung des Gefäßes in Richtung Sondenspitze hauptsächlich durch die Wärmeleitfähigkeit der Flüssigkeitsschicht bedingt ist, weil diese eine kleinere Wärmeleitfähigkeit hat als die Vereisungskugel. Für die weiteren Betrachtungen ist noch eine Voraussetzung zu machen. Von der Innenwandung des Temperiergefäßes wie von der Oberfläche der Sondenspitze kann man sehr gute Wärmeleitung annehmen, dagegen dürften die

Wärmekapazitäten von Temperiergefäß und Sondenspitze sehr verschieden sein. Diejenige des Temperiergefäßes wird sehr groß, die der Sondenspitze wegen deren kleinen Abmessungen klein sein (s. S. 237). Das heißt aber, daß es bei hinreichend großem Wärmestrom vom Temperiergefäß zur Sondenspitze an dieser zu einer Temperaturzunahme kommt. Die Oberfläche der Sondenspitze wird eine höhere Temperatur annehmen als das Innere der Sonde, deren Temperaturwert durch eine elektronische Regelung einstellbar ist. Die Größe der Vereisungskugel wird kleiner sein als im Falle einer praktisch unendlich großen Wärmekapazität der Sonde.

Weiterhin steht die Sondenspitze über die anderen Teile der Sonde auch mit der Außenluft in Verbindung, die Temperaturen zwischen 0^0 und ca. $+40^0$C aufweisen kann. Es kann daher — besonders bei tiefen Temperaturen der Sondenspitze — zu einer erheblichen Wärmeströmung über die Oberfläche des Außenmantels der Sonde zu deren Spitze kommen. Dies läßt ein weiteres Ansteigen der Temperatur der Oberfläche der Sondenspitze gegenüber dem Temperaturwert, der innerhalb der Sonde eingestellt wurde, erwarten. Damit ist wiederum eine weitere Verkleinerung des Durchmessers der Vereisungskugel verbunden. Nimmt man in Gl. (2a) λ und W zunächst als konstant an, so müßte D gegen ΔT einen linearen Verlauf zeigen. In Wirklichkeit wird das nicht der Fall sein wegen der verschiedenen variablen Parameter, die das System enthält. Für die Vereisungskugel läßt sich eine mittlere spezifische Wärmeleitfähigkeit K annehmen, die weiterhin als Konstante behandelt werden soll. Innerhalb der Vereisungskugel existiert nämlich je nach dem Temperaturgradienten von Ort zu Ort eine verschiedene spezifische Wärmeleitfähigkeit, da letztere stark temperaturabhängig ist (z. B. hat Eis bei 0^0C ein $\lambda = 0{,}0053$ cal/cm ^{0}C sec, bei -78^0C ein $\lambda = 0{,}0075$ cal pro cm ^{0}C sec). Außerhalb der Vereisungskugel steigt die Temperatur der Flüssigkeit von 0^0 (im Falle, daß Wasser vereist wurde) auf die vorgegebene Temperatur der Innenwandung des Temperiergefäßes an. Durch die Abkühlung des Wassers außerhalb der Vereisungskugel ist auch dessen spezifische Wärmeleitfähigkeit etwas gesunken (λ 20^0C = 0,0015 cal/cm ^{0}C sec, λ 0^0C = 0,0013 cal/cm ^{0}C sec) und der Wärmestrom W durch die Wasserschicht hat abgenommen. Nach Gl. (2a) müßte dann D mit ΔT mehr als linear ansteigen. Demgegenüber steht aber die Tatsache, daß mit Anwachsen der Vereisungskugel die Wasserschicht zwischen der Kugel und der Innenwandung des Temperiergefäßes kleiner wird, was einen verstärkten Wärmestrom in Richtung der Vereisungskugel zur Folge hat. Dieser Effekt könnte den eben geschilderten kompensieren oder sogar übertreffen. Es würde sich dann ein gegen die T-Achse konkaver Kurvenverlauf für D gegen ΔT ergeben. Berücksichtigt man noch, daß wegen der oben erwähnten Wärmekapazität der Sonden-

spitze und der Wärmeleitung zwischen Sondenspitze und Außenmantel der Sonde der Wert ΔT mit abnehmender Temperatur innerhalb der Sonde immer mehr hinter dem Sollwert zurückbleibt, so ergibt sich im Diagramm D gegen ΔT, wobei der Durchmesser der Vereisungskugel gegen den Sollwert ΔT aufgetragen ist, ebenfalls eine konkav gegen die Abszisse geneigte Kurve. Erhöht man bei den Untersuchungen die Temperatur T_3 der Flüssigkeit im Temperiergefäß, so wird der Temperaturabfall von der Innenwandung des Gefäßes zur Sondenspitze hin steiler, und der Wert der Schmelztemperatur der Vereisungskugel stellt sich bei kleineren Werten $r_2 - r_1$ ein. Das heißt, daß bei höherer Temperierung von außen die Vereisungskugeln kleiner werden.

Führt man Vereisungen mit der Kältesonde in wäßrigen Lösungen aus, so zeigt D von ΔT eine komplizierte Abhängigkeit, da nunmehr die Bildungsgeschwindigkeit der Vereisungskugel eine wichtige Rolle spielt. Führt man beispielsweise die Kältesonde in die wäßrige Lösung irgendeines Stoffes ein, so friert, wenn der Vereisungsvorgang hinreichend langsam abläuft, und es nicht zu Mischkristallbildung zwischen dem Lösungsmittel (Wasser) und dem gelösten Stoff kommt, zunächst das reine Lösungsmittel aus. Vereist man die Lösung sehr schnell, so wird es wegen mangelnder Möglichkeit zur thermischen Gleichgewichtseinstellung nur noch zu einer Anreicherung von Wasser (Eis) innerhalb der Vereisungskugel kommen.

Für die Untersuchungen an Lösungen heißt das: Führt man die Kältesonde bei hinreichend tiefer Temperatur in eine wäßrige Lösung ein, die auf etwa 3°C gehalten wird, so bildet sich die Vereisungskugel schnell und ist in ihrer chemischen Zusammensetzung von der außen befindlichen Lösung kaum verschieden. Die spezifischen Wärmeleitfähigkeiten von Wasser und verdünnten wäßrigen Lösungen irgendwelcher Stoffe sind fast einander gleich. Es werden sich für den eben erwähnten Fall bei 3°C Vereisungskugeln ergeben, die in ihrer Größe von der in reinem Wasser erhaltenen kaum abweichen. Das wird aber anders, wenn man zu höheren Temperaturen der Lösung übergeht, weil sich hier fast reines Eis abscheidet und dadurch die Lösung in nächster Nähe der Oberfläche der Vereisungskugel konzentriert. Dadurch wird der Wärmestrom von der Innenwandung des Temperiergefäßes zur Vereisungskugel verkleinert, weil eine konzentrierte wäßrige Lösung eines Stoffes weniger wärmeleitend ist als eine weniger konzentrierte. Nach Gl. (2a) bedingt dies eine Zunahme des Durchmessers der Vereisungskugel gegenüber dem einer solchen in reinem Wasser. Dieser Effekt wird größer werden, wenn die Temperatur T_3 der Lösung steigt.

Die obigen Betrachtungen waren vereinfacht, weil nicht berücksichtigt wurde, daß eine wäßrige Lösung irgendeines Stoffes gegenüber reinem Wasser eine Gefrierpunktsdepression besitzt. Zum Beispiel hat eine

wäßrige Lösung, die 1 Mol/l eines nicht dissoziierenden und nicht assoziierenden Stoffes gelöst enthält, eine Gefrierpunktsdepression von 1,9°C. Als Folge davon wird auch der Durchmesser einer Vereisungskugel in Lösung kleiner sein als in reinem Wasser. Für die in dieser Arbeit verwendeten physiologischen Lösungen, deren Zusammensetzung später zu beschreiben ist, war im allgemeinen die Gefrierpunktdepression nicht bekannt. Sie soll im folgenden in erster Näherung vernachlässigt werden, d. h. es gilt auch für Lösungen $\Delta T = T_2 - T_1$, wobei T_1 die Solltemperatur der Sondenspitze und T_2 die Schmelztemperatur des reinen Eises, also 0°C, = 273° abs., ist.

Der Vereisungsvorgang in einem tierischen Gewebe ist wegen dessen komplexer Zusammensetzung ungleich komplizierter. Es ist möglich, hier allgemein gültige Aussagen zu machen, wenn man die unter gleichen Versuchsbedingungen im tierischen Gewebe erhaltenen Vereisungskugeln mit denen in physiologischen Lösungen vergleicht. Da z. B. die Leber zu den meist durchbluteten Organen (nach Rein u. Schneider 20% des Schlagvolumens, Niere 25%, Gehirn 15%) gehört, ist es durchaus sinnvoll, wenn man die Vereisungskugel dieser Organe mit denen des Blutes vergleicht. Die Abhängigkeit der Größe der Vereisungskugel von der Konsistenz und der Konfiguration des Gewebes zu prüfen, ist Aufgabe anderer Untersuchungen. Hier dürfte sich für jedes Organ ein anderes charakteristisches Verhalten ergeben.

Vereist man irgendein Gewebe bei sehr tiefen Temperaturen, so tritt zunächst eine reflektorische Vasoconstriction (Coe, Rockoff u. Ommaya) und eine totale Vereisung kleinerer Gefäße ein. Da sich primär Wasser kristallin abscheidet, kommt es zu toxischen Konzentrationen der Ionen in den Zellen. Außerdem zerreißen die Zellmembranen durch die Kristallbildung, so daß irreversible Schäden auftreten (Balthasar, 1957). Das Gewebe wird also erstens durch akute Hypoxämie auf Grund von Durchblutungsstörungen, zweitens durch Zerreißung der Zellmembranen und drittens durch toxische Ionenkonzentration in den Zellen geschädigt.

Alle drei Prozesse wirken zusammen, und es ist bisher nicht möglich, genau abzugrenzen, wann reversible und irreversible Schäden erzeugt werden. Weiter fällt beim Abtauen der Kältesonde im Gewebe auf, daß sich in dem Kälteherd eine Zone reaktiver Hyperämie bildet. Dies ist wohl damit zu deuten, daß die reflektorisch verengten Gefäße nun extrem dilatieren, um den entstandenen Sauerstoffmangel wieder auszugleichen. Auch hängt die Größe und Ausbreitung des Kälteherdes, wie noch gezeigt wird, wesentlich von der Durchblutung des Gewebes ab. So bleibt bei starker Vascularisierung die Vereisungskugel durch die Gegenheizung des Blutes klein, und der Kälteherd ist nicht mehr konzentrisch wie in Flüssigkeiten; d. h. die Vereisungszone breitet sich im Gewebe von stärker zu schwächer durchbluteten Gebieten hin aus.

Methodik

1. Aufbau der Kältesonde

Das von Cooper entwickelte Kältegerät besteht im wesentlichen aus drei Teilen: einem Behälter für ca. 5 l flüssigen Stickstoff, einer ca. 160 cm langen Stickstoffleitung, an der sich die eigentliche Sonde (Länge 20,8 cm, Durchmesser 0,476 cm) befindet und einer elektronischen Regelvorrichtung nebst Vakuumpumpe für den Zufluß des Stickstoffs zur 2,5 mm langen, nicht wärmeisolierten Sondenspitze. Der Stickstoff fließt durch eine Leitung unter einem Überdruck von ca. 2 atm zur Sondenspitze, verdampft hier und wird durch zwei weitere Leitungen von einer Vakuumpumpe abgesaugt. Durch elektronische Regelung wird die zufließende Menge des flüssigen Stickstoffs einer Temperatur von —196°C zur Sondenspitze gesteuert und damit werden unterschiedliche Temperaturen bei mehr oder weniger starkem Zufluß erzeugt.

2. Aufbau des Temperiergefäßes

Zur Konstanterhaltung der Flüssigkeitstemperatur wurde von uns ein doppelwandiges Temperiergefäß konstruiert, das mit einem Ultrathermostaten über eine zu- und eine abführende Leitung verbunden ist. Dieser Ultrathermostat pumpt gleichmäßig temperiertes Wasser durch die Wandung des Temperiergefäßes. Diese Anordnung wurde für alle Versuche mit Flüssigkeiten verwendet. Zur Temperierung von Gewebe wurde ein zylindrischer Zusatzbehälter von 5 cm Durchmesser und 3 cm Tiefe gebaut, der in die Flüssigkeit des Temperiergefäßes eingesetzt wird und so eine Konstanterhaltung der Gewebetemperatur ermöglicht.

Ergebnisse

1. Messungen zur Bestimmung der Abhängigkeit der Größe der Vereisungskugel von ihrer Bildungsgeschwindigkeit in Wasser und konzentrierter Natriumchloridlösung

Das Temperiergefäß wurde mit reinem (destilliertem) Wasser gefüllt und auf einer Temperatur von 37,4°C (Kerntemperatur des Menschen) gehalten. Die Kältesonde wurde in das Wasser 4,5 cm tief eingeführt und so schnell wie möglich (innerhalb von 5 bis 20 sec) auf die gewünschte Temperatur gebracht. Dabei bildete sich an der Sondenspitze eine Eiskugel. Nach 3 min Vereisungszeit wurde die Sonde mitsamt der anhaftenden Eiskugel aus dem Wasser gezogen und der Durchmesser der Kugel durch Photographie ihres auf ein Blatt Millimeterpapier projizierten Schattens oder durch Anlegen einer Mikromerschraube gemessen.

Die Innentemperatur der Sonde (die nach den früheren Ausführungen nicht mit der Temperatur der Oberfläche der Sondenspitze übereinstimmen muß, insbesondere nicht bei sehr tiefen Innentemperaturen) wurde bei diesen Messungen zwischen 0 und 180°C, entsprechend 273 und 93°C abs., variiert. Anschließend wurden analoge Messungen durchgeführt; nur wurde diesmal die Sondenspitze nicht sofort, sondern langsam (innerhalb von 10 min) auf die gewünschte Temperatur gebracht. In der gleichen Weise wurden auch Untersuchungen an einer gesättigten, auf 37,4°C temperierten Natriumchloridlösung vorgenommen.

Abb. 2 zeigt die Änderung des Durchmessers der Vereisungskugel mit steigender Temperaturdifferenz T. Da im folgenden immer $T_2 = 273^0$C abs., entsprechend 0^0C, gesetzt werden soll, kann man auf der Abszisse auch negative Celsiusgrade auftragen. Einmal wurde die Innentemperatur der Kältesonde schnell (in 12 sec) eingestellt mit nachfolgender dreiminütiger Vereisung (Kurve Ia bzw. IIa); zum anderen wurden für die Bildung der Eiskugel etwa 10 min benötigt, wobei die Innentemperatur

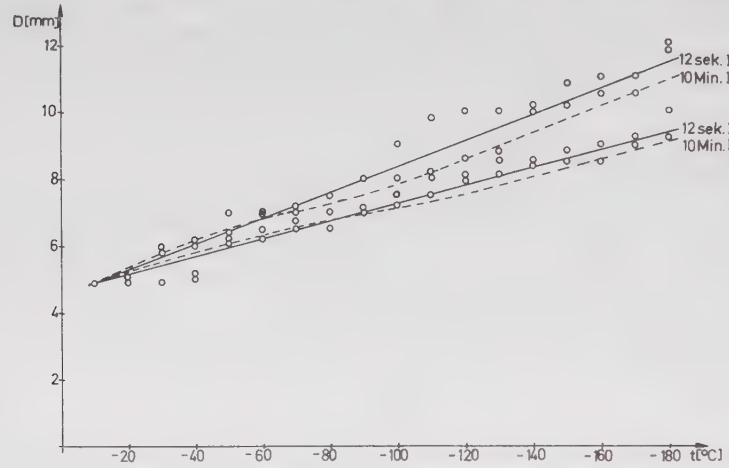

Abb. 2. Durchmesser der Vereisungskugel in Abhängigkeit von der Bildungsgeschwindigkeit in reinem Wasser (*Ia* u. *Ib*) und gesättigter Natriumchloridlösung (*IIa* u. *IIb*)

der Sonde langsam eingestellt wurde (Kurve Ib bzw. IIb). Es wäre zu erwarten, daß die Kurven Ia und Ib bzw. IIa und IIb zusammenfallen. Indessen zeigt aber die Abb. 2, daß bei tiefen Temperaturen (—80°C) Kurve Ia oberhalb von Kurve Ib bzw. Kurve IIa oberhalb von Kurve IIb liegt. Für Innentemperaturen der Sonde zwischen 0 und 80°C lassen sich wegen Streuungen der Meßpunkte keine genauen Angaben machen.

In weiteren Versuchen wurde die Bildungsgeschwindigkeit der Vereisungskugel in reinem Wasser, Glucoselösung, Infusionslösung und Plasma-Proteinlösung gemessen. Es wurde eine Innentemperatur der Kältesonde von —90°C vorgegeben. Als variabler Parameter wurde die Vereisungszeit der Lösungen gewählt, die von dem Zeitpunkt aus gemessen wurde, in dem die Sonde in die Lösung eingeführt und schnell (innerhalb von 12 sec) auf die gewünschte Innentemperatur von —90°C gebracht wurde. Die Lösung selbst wurde auf +20°C gehalten. Abb. 3 zeigt die erhaltenen Meßkurven. Es ist sofort abzulesen, daß für eine Sondeninnentemperatur von —90°C (Kurven b) und eine Temperatur der Lösung von +20°C eine Vereisung über 5 min Dauer zu keiner weiteren Vergrößerung der Vereisungskugel führt. In den später folgenden Ver-

suchen wurde stets eine Vereisungszeit von 3 min gewählt, bei der also die Vereisungskugel fast ihren Gleichgewichtsdurchmesser angenommen hatte. Weiter gibt Abb. 3 die gleichen Messungen wieder, bei denen eine Sondeninnentemperatur von —180°C (Kurven a) gewählt wurde.

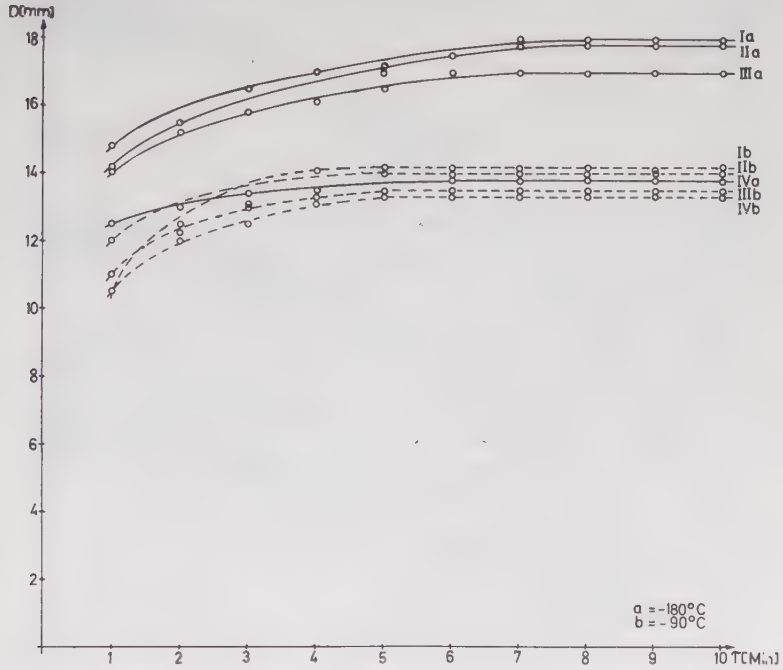

Abb. 3. Bildungsgeschwindigkeit der Vereisungskugel in verschiedenen physiologischen Lösungen (einschließlich Wasser) bei einer Sondeninnentemperatur von a —180°C und b —90°C und einer Temperatur der Lösung von +20°C (*I* Plasma-Proteinlösung, *II* Aqua dest., *III* Glucoselösung, *IV* Infusionslösung)

2. Messungen der Abhängigkeit des Durchmessers der Vereisungskugel von der Sondeninnentemperatur und der Temperatur der äußeren Flüssigkeit in Wasser und verschiedenen wäßrigen Lösungen

Die Kältesonde, deren Innentemperatur zwischen 0 und —180°C variiert wurde, wurde in Wasser bzw. in verschiedene wäßrige Lösungen, die im Temperiergefäß jeweils auf ca. 3, 17,4, 27,4 und 37,4°C gehalten wurden, eingeführt und schnell auf die erforderliche Innentemperatur gebracht. Nach einer Vereisungszeit von 3 min wurde der Durchmesser der Vereisungskugel bestimmt. Die Abb. 4 und 5 zeigen die Ergebnisse für Wasser, Infusionslösung, Glucoselösung, Blut und Plasma-Proteinlösung. Meßwerte über —20°C sind nicht aufgeführt, weil sie zu ungenau zu erhalten sind. Nach den früheren Ausführungen müßte der Wassergehalt der Vereisungskugel in Lösungen fast immer größer sein als in den Lösungen selbst. Dies ließ sich durch Bestimmung des Wassergehaltes von Blut

und der zugehörigen Vereisungskugel bei verschiedenen Innentemperaturen der Kältesonde (—50, —80, —120, —150 und —180°C) durch Verdampfen des Wassers im Trockenschrank bei +50°C und entspre-

Abb. 4. Abhängigkeit des Durchmessers der Vereisungskugel von der Innentemperatur der Kältesonde und der Temperatur der Lösung T_3 in verschiedenen physiologischen Flüssigkeiten und in reinem Wasser (*I* Aqua dest., *II* Glucoselösung, *III* Blut, *IV* Infusionslösung)

chende Rückwaage nachweisen. Es war in Abhängigkeit von der Innentemperatur der Sonde kein Gang im Wassergehalt festzustellen, weil die Meßwerte sehr stark streuten. Im Mittel wurde ein Wassergehalt der Vereisungskugel gefunden, der 5—8% über dem des Blutes liegt.

Legende. Zusammensetzung der vereisten Lösungen:

1. Aqua destillata,
2. physiologische Kochsalzlösung — 0,9% NaCl,
3. gesättigte Natriumchloridlösung — 36,5 mg-% NaCl,

4. Infusionslösung — 176,85 mg/100 ml Na^+; 273,15 mg/100 ml Cl^-; 5% Glucose,

5. Glucoselösung — 5% Glucose,

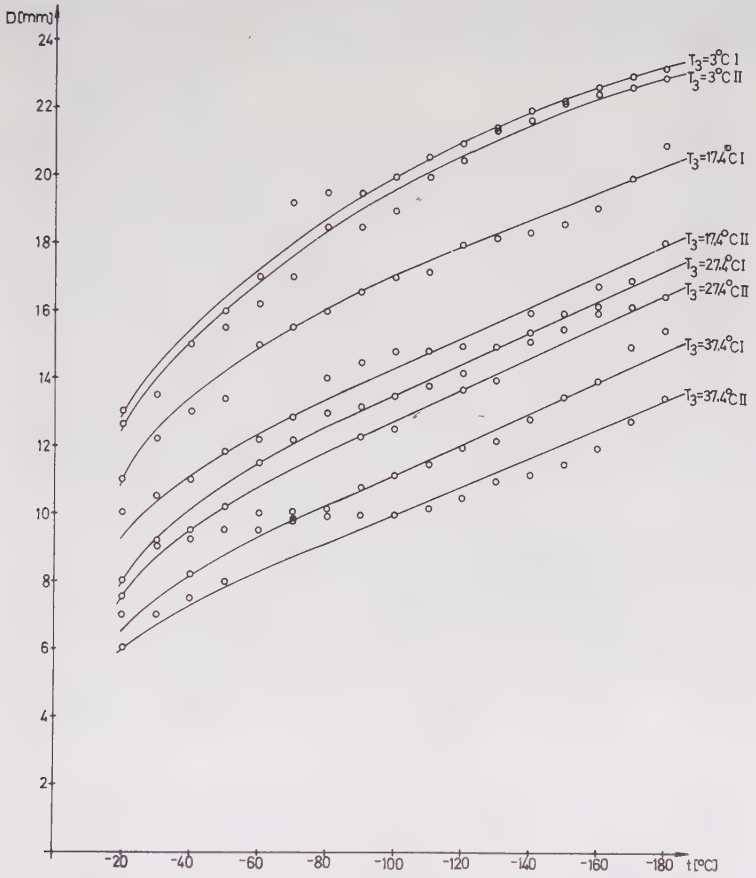

Abb. 5. Abhängigkeit des Durchmessers der Vereisungskugel in Blut (Kurve *I*) und in Plasma-Proteinlösung (Kurve *II*) von der Innentemperatur der Kältesonde und der Temperatur der Lösung T_3

6. Plasmaproteinlösung — Citratblut ohne zellige Elemente,

7. Blut (Citratblut) — 4 ml einer 5%igen Natr. citric.-Lösung auf 100 ml Blut.

3. Messungen der Abhängigkeit des Durchmessers der Vereisungskugel von der Sondeninnentemperatur im Gewebe

Gewebe ist in bezug auf seine Wärmeleitfähigkeit ein sehr komplexes Medium. Nimmt man den Vereisungsvorgang mit der Kältesonde am lebenden Gewebe vor, so muß sich nicht mehr unbedingt ein Vereisungs-

herd von etwa Kugelform ergeben. Man denke nur daran, daß etwa in Nähe der Sondenspitze ein stark durchblutetes Gefäß vorbeiführe. Dann wird in der Nachbarschaft dieses Gefäßes der Wärmestrom zur Sonden-

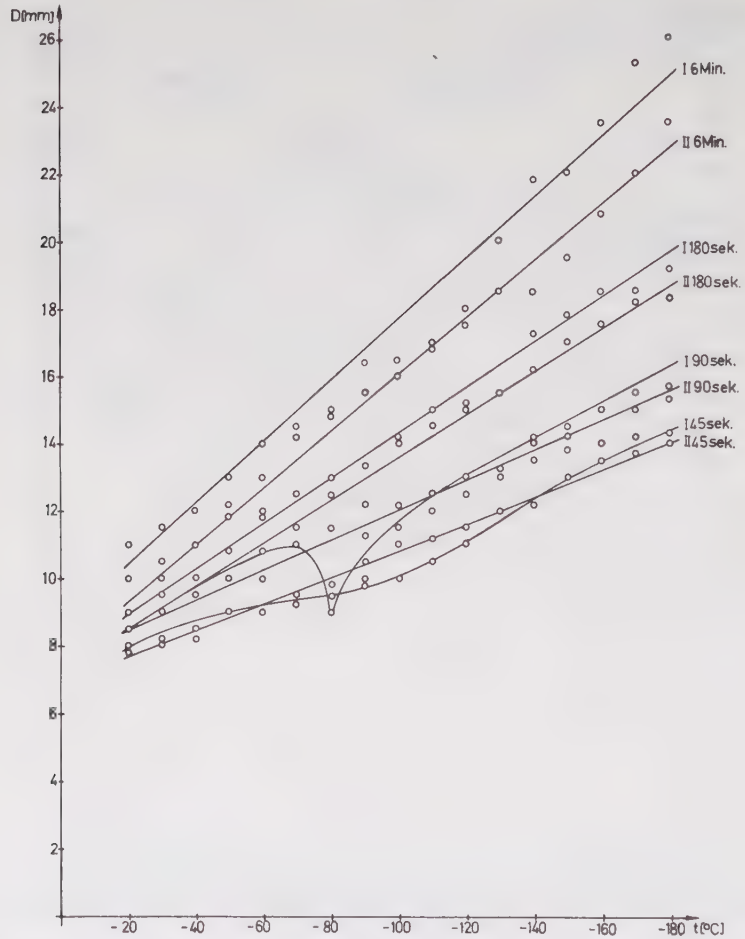

Abb. 6. Abhängigkeit des Durchmessers der Vereisungskugel von der Innentemperatur der Kältesonde in *I* Kaninchenleber in vivo, *II* Kaninchenleber in vitro bei einer Gewebetemperatur von 38,2°C. Als zusätzlicher Parameter ist die Vereisungszeit eingeführt

spitze größer sein als im übrigen Gewebe. Die Vereisungskugel wird dann in dieser Richtung weniger anwachsen und Anlaß zu Schwierigkeiten bei der Bestimmung ihres Durchmessers geben. Im ganzen erhält man einen unregelmäßig geformten Vereisungsherd.

Das Interesse galt zunächst dem menschlichen Gehirn, bei dessen Vereisung sich mit der Kältesonde kein kontinuierliches Anwachsen des

Kälteherdes mit abnehmender Innentemperatur der Sonde erkennen ließ, da wegen der unterschiedlich starken Krümmung der Hirnwindungen zum Zentrum hin die Vereisung in nicht kontrollierbarer Weise von der Raumrichtung abhing. So stellte BALTHASAR fest, daß bei zunehmender Wölbung der Hirnoberfläche der Kälteherd tiefer und keilförmiger wird, wodurch der Durchmesser der Läsion abnimmt. Der Frage nach der Form der Kälteherde am lebenden Gewebe soll erst in späteren Versuchen nachgegangen werden.

Weitere vorläufige Vereisungsversuche wurden an der Leber durchgeführt, die mit ihrer glatten Oberfläche zudem ein Organ ist, an dem das kontinuierliche Wachstum des Kälteherdes mit dem Auge verfolgt werden kann, der sich von der nicht gefrorenen Umgebung optisch scharf abhebt. Es wurden die Leber eines lebenden, laparatomierten Kaninchens in Urethannarkose und im Vergleich dazu unfixierte Leberlappen gleicher Dicke eines getöteten Tieres vereist. Dabei wurde im zweiten Falle das isolierte Organ im Temperiergefäß auf einer Temperatur von 38,2°C gehalten, entsprechend dem Werte, den man im Abdomen des lebenden Kaninchens gefunden hatte. Die Versuche wurden in der gleichen Weise wie bei den Lösungen durchgeführt. Als zusätzlichen Parameter führte man die Vereisungszeit (45, 90, 180 sec und 6 min) ein. Die erhaltenen Kurven sind aus Abb. 6 ersichtlich.

Zur Technik der Bestimmung des Durchmessers der Vereisungskugel ist noch zu sagen, daß sich beim lebenden Gewebe leicht ellipsoide Kälteherde bildeten, die mit ihrem größten Durchmesser hiluswärts zeigten und sich offenbar wegen der Blutzufuhr vom Hilus fort ausbreiteten. Es wurde stets der senkrecht auf der hiluswärts zeigenden Achse liegende Durchmesser mit einem Stechzirkel gemessen.

Diskussion

Wie die Abb. 2 zeigt, ist die Größe der Vereisungskugel in Wasser, wie auch in NaCl-Lösung von der Bildungsgeschwindigkeit abhängig. Bei sehr schneller Abkühlung des Wassers bzw. der Lösung wird die Vereisungskugel größer als bei langsamer Abkühlung. Der Grund für diese zunächst merkwürdige Erscheinung liegt wohl in dem unterschiedlichen kristallinen Gefüge der Vereisungskugel. Bei schnellem Abkühlen bilden sich sehr kleine Kristallite, die einen größeren Raumbedarf haben als die bei langsamer Abkühlung anfallenden Kristallite.

Die in den Abb. 4 und 5 gezeigten Diagramme, die die Abhängigkeit des Durchmessers der Vereisungskugel von der Sondeninnentemperatur bei verschieden gewählten Temperaturen der zu vereisenden Lösungen wiedergeben, weisen Kurven auf, deren Verlauf bereits eingangs theoretisch gefordert wurde.

Alle Meßkurven zeigen einen zur Abszisse konkav gebogenen Verlauf, der wohl hauptsächlich dadurch bedingt ist, daß die Sondenaußentemperatur (insbesondere bei tiefen Sondenaußentemperaturen) kleiner ist als die Sondeninnentemperatur. Der Grund dazu liegt in dem früher beschriebenen Wärmeleitungsphänomen über dem Außenmantel der Sonde besonders bei tiefen Sondeninnentemperaturen.

Das einfachste untersuchte System ist das des reinen Wassers (Abb. 4 I). Man findet hier, daß die Vereisungskugel kleiner wird, wenn die Temperatur des Wassers im Temperiergefäß höher gewählt wird. Die Erklärung dafür ist — wie schon früher theoretisch gefordert —, daß das Temperaturgefälle zur Sondenspitze hin größer wird, wodurch der Temperaturwert 0°C (Schmelzpunkt des reinen Eises) mehr nach der Sondenspitze hin rückt.

Dieser Abfall der Größe der Vereisungskugel mit höher werdender Temperatur der Flüssigkeit (Lösung) im Temperiergefäß findet sich bei allen untersuchten Systemen. Vergleicht man die Größe der Vereisungskugeln, die in Infusionslösung bzw. Glucoselösung erhalten wurden (Abb. 4 IV u. II), mit denen in reinem Wasser (Abb. 4 I), so sieht man, daß bei tiefer Temperatur der Lösung (etwa 3°C) die Vereisungskugeln in Glucoselösung wie in Infusionslösung etwas kleiner sind als in Wasser. Dieser Effekt kann auf die in Lösungen gegenüber reinem Wasser auftretende Gefrierpunktsdepression zurückgeführt werden. Steigt die Temperatur der Lösungen, so werden die Vereisungskugeln in den verwendeten Lösungen größer. Diese Erscheinung hat wohl ihren Grund darin, daß durch die bei höheren Lösungstemperaturen kleinere Bildungsgeschwindigkeit der Vereisungskugeln eine Konzentrierung der Lösung in Kugelnähe stattfindet, die einen schwächeren Wärmestrom zur Sondenspitze und damit größere Vereisungskugeln bedingt.

Auffällig sind die Ergebnisse der Vereisungsmessungen an Blut und der zugehörigen Plasma-Proteinlösung (Abb. 5). Hier wurden bei Temperaturen $t > 10°C$ des Blutes Vereisungskugeln gefunden, die in ihrer Größe die in Wasser enthaltenen weit übertreffen. Dies liegt wohl wieder daran, daß die Vereisungskugel eine Wasseranreicherung, die außenstehende Lösung (Blut) eine Konzentrierung von Blutkörperchen erfahren hat, die die Wärmeleitfähigkeit des Blutes herabsetzen und so den Wärmestrom zur Sondenspitze schwächen. Daß dieser Effekt tatsächlich durch die Konzentrierung der Blutkörperchen bedingt ist, ersieht man daraus, daß die zugehörige Plasma-Proteinlösung Vereisungskugeln liefert, die in ihrer Größe den mit Wasser erhaltenen gleicht.

In konzentrierter NaCl-Lösung wurden Vereisungskugeln gefunden, die kleiner waren als die in Wasser. In diesem Falle spielt wegen der hohen Konzentration der Lösung die Gefrierpunktsdepression anscheinend

die entscheidende Rolle. Eine hochkonzentrierte NaCl-Lösung hat eine Gefrierpunktsdepression von etwa 20°C.

Vergleichen wir beide Versuchsreihen, die mit der Kaninchenleber gemacht wurden (Abb. 6), miteinander, so sehen wir, daß fast alle Meßkurven für die lebende Kaninchenleber steiler sind als die der in vitro vereisten Leberlappen. Das Phänomen ist wohl mit der akuten Durchblutungsstörung entweder auf Grund reflektorischer Vasoconstriction

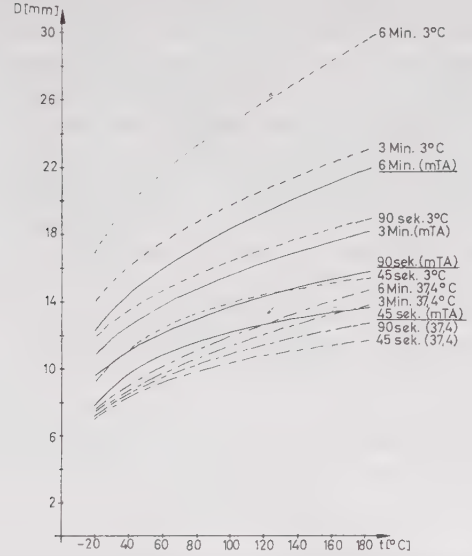

Abb. 7. Arbeitsdiagramm zur Bestimmung der optimalen Einfrierzeit einer definierten Vereisungskugel in Blut und blutreichem Gewebe

oder aber totaler Vereisung der Gefäße und dem damit resultierenden Temperaturabfall zu deuten. Der Temperaturabfall in der Umgebung der Sonde bewirkt aber, wie wir bereits bei unseren Flüssigkeiten sehen konnten, eine Zunahme des Kälteherdes.

Nur im Bereich von —80 und —120°C, bei 90 und 45 sec Vereisungszeit schneiden sich die Kurven. In diesem Gebiet konnte nach Versuchsbeendigung durch Resektion des betreffenden Leberlappens ein noch relativ großkalibriges Gefäß freigelegt werden, das die kurze Gefrierdauer von nur 90 oder 45 sec offenbar nicht verschließen konnte, daher weiter Blut konstanter Temperatur an den Kälteherd beförderte und diesen in seinem Wachstum kleiner werden ließ als den Herd im toten Leberlappen.

Um mit einer relativ großen Sicherheit eine gewünschte Vereisungskugel bestimmter Größe zu erzeugen, wurde aus den Meßwerten des Blutes ein Arbeitsdiagramm aufgestellt, welches auch auf reich durchblutete Gewebe anzuwenden ist. Abb. 7 zeigt ein Diagramm, bei dem sowohl die Zeit (45 sec bis 6 min) als auch die Temperatur in der Umgebung

der Sonde als Variable aufgenommen wurden, beide Größen also, die neben der vorgegebenen Temperatur das Wachstum der Kältekugel entscheidend bestimmen. Es wurden für alle angegebenen Zeiten jeweils die Kurven bei 37,4°C bis 3°C Umgebungstemperatur eingezeichnet. Aus diesen beiden Kurven wurde dann die des mittleren Temperaturabfalles bei einer festgelegten Vereisungszeit bestimmt. Mit Hilfe der Kurven des mittleren Temperaturabfalles läßt sich die Gefriertemperatur eines zu vereisenden Herdes bekannter Größe relativ genau bestimmen (z. B. s. Abb. 7). Will man einen Herd von 16 mm Durchmesser vereisen, dann scheidet eine gedachte Linie, in Höhe des 16-Millimeter-Wertes parallel zur Abszisse verlaufend, zuerst die Kurve des mittleren Temperaturabfalles für 6 min und dann die für 3 min. Man bilde nun aus dieser sich ergebenden Strecke den Mittelwert (4,5 min) und projiziere diesen auf die Abszisse. Es ergibt sich der optimale Temperaturwert, mit der der gewünschte Durchmesser des Kälteherdes erzielt wird. In unserem Falle —85°C bei einer Vereisungszeit von 4,5 min. Oder ein anderes Beispiel: Die gewünschte Läsion sei 14 mm im Durchmesser, dann ist mit —70°C 3 min zu vereisen.

Es ist uns also die Möglichkeit gegeben, die Kälte so zu dosieren, daß sie einen Bezirk definierter Größe optimal einfriert und nicht unkontrolliert über diesen geforderten Herd auf Nachbargebiete übergreift. Daraus eröffnen sich neue Möglichkeiten der gezielten und dosierten Anwendung tiefer Temperaturen in der klinischen Medizin.

Zusammenfassung

Es wurden verschiedene Flüssigkeiten mit dem Cooper-Gerät zur Kälteerzeugung vereist und erkannt, daß sich die dabei entstandenen Vereisungskugeln so verhalten, wie es physikalisch auf Grund theoretischer Forderungen zu erwarten war. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Größe und die Wachstumsgeschwindigkeit der Vereisungskugeln im wesentlichen von der vorgegebenen Temperatur an der Innenseite der Sondenspitze des Gerätes, der Wärmeleitfähigkeit und der Temperatur der die Sonde umgebenden Flüssigkeit abhängt. Weiter wurde die Ähnlichkeit des Verhaltens bei Vereisung von physiologischen Flüssigkeiten und Gewebe hervorgehoben und gezeigt, daß die Größe des Vereisungsherdes im Gewebe hauptsächlich von dessen Durchblutung bestimmt wird. Schließlich wurde an Hand der Meßkurven für Blut ein Arbeitsdiagramm zur Festlegung der optimalen Einfrierzeit eines Herdes gewünschter Größe aufgestellt.

Summary

Different fluids have been cooled and frozen by the Cooper-apparatus. The formation of ice-balls took place corresponding to the physical theories. The diameter and the rate of formation of the ice-balls depend

on the inside temperature of the probe, as well as the heat conductivity and the temperature of the surrounding fluids. There was no great difference in the formation of the ice-balls between biological fluids and tissues. The diameter of the ice-balls in tissues depends on the regional blood flow. Values obtained for blood permitted the construction of a working-diagram from which optimal freezing times for balls of a desired diameter may be read.

Literatur

Balthasar, K.: Gezielte Kälteschäden in der Großhirnrinde der Katze. Dtsch. Z. Nervenheilk. **176**, 173—199 (1957).

Coe, J. E., S. D. Rockoff, and A. K. Ommaya: The effects of extrem cold on major extracranial arteries and veins. Acta neurochir. (Wien) **12**, 778—790 (1965).

Cooper, I. S.: Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. New Engl. J. Med. **268**, 743—749 (1963a).

— and A. St. J. Lee: Cytostatic congelation: a system for producing a limeted, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. J. nerv. ment. Dis. **133**, 259—263 (1961).

— and S. Stellar: Cryogenic freezing of brain tumors for excision or destruction in situ. J. Neurosurg. **20**, 921—930 (1963b).

Kandel, A. J.: Vervollkommnung der Methoden lokalen Gefrierenlassens subcorticaler Struktur bei stereotaktischen Operationen am Hirn. Vop. Neirokhir. (russ.) **4**, 51—54 (1962).

Rein, H., u. M. Schneider: Physiologie des Menschen, 12. Aufl., S. 54. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Riedel, L.: Wärmeleitfähigkeitsmessungen an Zuckerlösungen, Fruchtsäften und Milch. Chem. Ing. Techn. **21**, 340—342 (1949).

— Neue Wärmeleitfähigkeitsmessungen organischer Flüssigkeiten. Chem. Ing. Techn. **23**, 321—323 (1951).

Professor Dr. med. J. Gerlach
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
der Universität
87 Würzburg, Josef Schneider-Straße 2

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

Herrn Professor Dr. J. Gerlach möchte ich für die Überlassung des Themas und die uneingeschränkte Unterstützung, die er mir bei der Ausführung der Experimente und deren Auswertung gewährte, meinen Dank aussprechen.

Weiter gilt mein Dank Herrn Dipl. Chem. Dr. G. Peschel, der mir wertvolle Anregungen für den theoretischen Teil der Arbeit gab und bei der Konstruktion von Zusatzgeräten großzügige Hilfe leistete.

Nicht zuletzt möchte ich auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken, die durch ihre materielle Unterstützung das Entstehen der Arbeit ermöglichte.

LEBENSLAUF

Am 1. 3. 1940 wurde ich in Weidenau/Sieg als zweiter Sohn des Ingenieurs Ernst Meinhardt und seiner Ehefrau Käthe, geb. Pfau, geboren.

1946 wurde ich in Weidenau eingeschult und wechselte 1951 von der Volksschule zum mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium meiner Heimatstadt. 1960 erhielt ich das Reifezeugnis und konnte mich im gleiche Jahr an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg immatrikulieren. Hier bestand ich im Jahr 1963 die ärztliche Vorprüfung. Auch während meiner klinischen Semester bin ich Bürger dieser Universität gewesen und legte hier 1966 das medizinische Staatsexamen ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Peter Meinhardt